

Д. В. МАЛЬЦЕВ (Киев)

ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА, АССОЦИИРОВАННЫМ С ГЕНЕТИЧЕСКИМ ДЕФИЦИТОМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца <dmaltsev@ukr.net>

У детей с расстройством аутистического спектра отмечены признаки иммунодефицита и иммунной дисрегуляции. Целью исследования было изучить ассоциацию генетического дефицита фолатного цикла с нарушениями различных показателей иммунного статуса у детей с расстройством спектра аутизма. Исследуемую группу (ИГ) составили 78 детей с генетическим дефицитом фолатного цикла и расстройствами аутистического спектра. Контрольная группа (КГ) – 34 здоровых пациента соответствующего пола и возраста. Проводили иммунологическое исследование на протяжении 2–5 лет. Статистический анализ проводили при помощи метода вариационной статистики с расчётом Т-критерия Стьюдента и непараметрического критерия числа знаков Z по Урбаху. Рассчитывали критерий хи-квадрат Пирсона, соотношение шансов и 95 % доверительный интервал. Отмечено достоверно меньшее среднее количество НК- и НКТ-клеток и миелопероксидазы в периферической крови детей ИГ по сравнению с КГ ($P > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). Показана связь генетического дефицита фолатного цикла с избирательным дефицитом НК- ($\chi^2 = 37,69$, $P = 0,01$; $OR = 11,18$, $95\% CI = 4,34–28,50$; $\alpha = 0,05$) и НКТ-клеток ($\chi^2 = 38,01$, $P = 0,01$; $OR = 18,08$, $95\% CI = 6,42–50,41$; $\alpha = 0,05$) и миелопероксидазы ($\chi^2 = 6,43$, $P = 0,05$; $OR = 3,97$, $95\% CI = 1,27–12,42$; $\alpha = 0,05$). Обнаруженные нарушения иммунного статуса могут объяснить происхождение хорошо известного широкого клинического фенотипа у детей с аутистическим спектром. Мы констатируем факт описания новой формы первичного иммунодефицита, ассоциированного с генетическим нарушением ферментов фолатного цикла, с преимущественным вовлечением НК- и НКТ-клеток.

Ключевые слова: генетический дефицит фолатного цикла, аутистический спектр, естественные киллеры, естественные киллерные Т-клетки, миелопероксидаза, первичный иммунодефицит.

Вступление. В настоящее время существуют представления о генетической гетерогенности расстройств аутистического спектра у детей. Генетически детерминированный дефицит ферментов фолатного цикла рассматривают как одну из причин развития этого тяжёлого и распространённого психического нарушения у детей [18], однако механизм указанной связи, как и ассоциация с рядом дополнительных клинических проявлений широкого фенотипа болезни, до сих пор не получили детального объяснения. Поскольку существуют сообщения об ассоциации аутизма с иммунодефицитными болезнями и признаками иммунной дисрегуляции [44, 56, 57], есть основания полагать, что нарушения иммунного статуса являются недостающим звеном патогенеза аутизма при дефиците фолатного цикла. Кроме того, имеют место непрямые признаки скомпрометированности иммунной системы у детей с аутистическим спектром, включая феномен аномально высокой микробной нагрузки на организм [34], частые эпизоды инфекций и приёма антибиотиков [4, 60], продукцию антимозговых аутоантител [10], связь с некоторыми локусами гистосовместимости [39], признаки системного воспаления [32], иммуновоспалительный колит или энтероколит [42], развитие гиперчувствительности к пищевым антигенам [28], а также эффективность некоторых иммунотерапевтических и иммуномодулирующих методов лечения [2, 8, 9, 11, 23, 49]. D. В. Noriega, H. F. Savelkoul в фундаментальном обзоре, посвящённом расстрой-

ствам спектра аутизма у детей, указывают на признаки иммунной дисрегуляции у них, включая гиперпродукцию провоспалительных и угнетение выработки противовоспалительных цитокинов, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, аномальный синтез антимозговых аутоантител и модификацию функциональной активности естественных киллеров [35]. В связи с этим мы провели контролируемое исследование, посвящённое углублённой оценке состояния иммунитета у пациентов с расстройствами психики аутистического спектра, ассоциированными с генетически детерминированным дефицитом цикла фолиевой кислоты.

Цель исследования – изучить ассоциацию генетического дефицита фолатного цикла с нарушениями различных показателей иммунного статуса у детей с расстройствами спектра аутизма.

Материалы и методы. В данном одноцентровом исследовании по типу случай – контроль принимали участие 78 детей с диагнозом расстройств психики аутистического спектра и/или детского церебрального паралича. Включение детей в исследуемую группу (ИГ) проводили в период между 2010 и 2015 гг. Это были пациенты из различных регионов Украины в возрасте от 2 до 10 лет, 47 мальчиков и 31 девочка. Полиморфизмы генов фолатного цикла выявляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в трёх центрах: Neurological Research Institute (USA), Харьковском специализированном генетическом центре и коммерческой лаборатории Синево. Контрольную группу (КГ) составили 34 здоровых ребёнка со схожим возрастным и гендерным распределением. Всем пациентам проводили комплексное иммунологическое исследование в Институте иммунологии и аллергологии НМУ им. А. А. Богомольца, которое, кроме общего анализа крови, включало изучение субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием лазерной проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр Epics XI, США) и метода непрямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами к CD-маркерам с двумя или тремя метками (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3–CD19+, CD3–CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+) (реактивы Beckman Coulter, США). Фагоцитоз оценивали по данным латекс-теста с определением показателя фагоцитоза, фагоцитарного индекса, количества активных фагоцитов и фагоцитарной ёмкости крови, а также по активности ферментов миелопероксидазы (цитофлуориметрия) и НАДФ-оксидазы (НСТ-тест). Сывороточные концентрации иммуноглобулинов (Ig) основных классов (M, G, A) устанавливали по результатам простой радиальной иммунодиффузии по Манчини. Концентрацию классов IgE, IgD и субклассов IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) в сыворотке крови измеряли при помощи твёрдофазного иммуноферментного анализа (ВекторБЕСТ, РФ). Кроме того, проводили диагностику реактивированной вирусной инфекции по результатам количественной ПЦР сыворотки крови с видоспецифическими праймерами герпесвирусов (вирусов простого герпеса типов 1 и 2, вируса варицелла-зостер, Эпштейна – Барра вируса, цитомегаловируса, вирусов герпеса 6, 7, 8 типов), вирусов кори и краснухи. Также осуществляли серологические тесты путём проведения твёрдофазного иммуноферментного анализа для идентификации вирусспецифических IgM и IgG в сыворотке крови. Оценивали сывороточные концентрации известных биомаркёров генетического дефицита фолатного цикла – гомоцистеина, фолиевой кислоты, витаминов B₁₂ и B₆. Всем детям проводили МРТ головного мозга в конвенционных режимах (T₁- и T₂-взвешенный, FLAIR) на томографах с величиной магнитной индукции не менее 1,5 Тл.

Статистический анализ полученной информации обработан методами структурного и сравнительного анализа при помощи электронной программы Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины изучаемых показателей иммунитета (X), стандартные отклонения (σ) и погрешности средней величины (m). С целью установления достоверности различий результатов применяли T -критерий Стьюдента с расчётом коэффициента доверительной вероятности P (параметрический критерий) и число знаков Z по Урбаху (непараметрический критерий). Для изучения связи между полиморфизмами генов фолатного цикла и показателями им-

мунного статуса использовали критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, сравнивая полученное значение с табличным при заданном числе степеней свободы и уровнях достоверности $P = 0,05$ и $P = 0,01$. При фактических значениях от 5 до 9 применяли дополнительно поправку Йейтса, а при менее 5 – точный тест Фишера. Расчётная формула критерия χ^2 Пирсона приведена ниже:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Также рассчитывали отношение шансов (odds ratio) и связанного с ним доверительного интервала 95 % CI для уточнения ассоциации дефицита фолатного цикла и нарушений показателей иммунного статуса.

Результаты и их обсуждение. В результате оценки иммунного статуса установлено, что почти все дети с генетическим дефицитом фолатного цикла были иммуноскомпрометированными, при этом отмечены некоторые однотипные нарушения иммунитета. Основой выявленного иммунодефицита было резко сниженное количество клеток субпопуляций лимфоцитов с фенотипом CD3–CD16+CD56+, получившие название естественных киллеров (natural killers, NK), и фенотипом CD3+CD16+CD56+, или естественных киллерных Т-клеток (natural killer T-cell, NKT) в периферической крови (табл. 1). Среднее количество NK- и NKT-клеток в периферической крови детей ИГ было ниже референтных значений и достоверно ниже, чем у детей КГ ($P < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$). Эти миноритарные субпопуляции крайне важны в осуществлении противовирусного и антиопухолевого иммунитета, что в значительной мере может объяснить избирательное нарушение противовирусной резистентности у детей ИГ, как и повышенную склонность к развитию неоплазий, при этом преимущественно вирусиндуцированных форм онкологической патологии, у пациентов с первичным дефицитом ферментов фолатного цикла [61] и детей с аутизмом [13]. Кроме того, дефицит NK- и NKT-клеток ассоциирован с повышенной склонностью к развитию аутоиммунных осложнений и гиперчувствительности замедленного типа [26], что согласуется с неоднократно зафиксированным феноменом аномально повышенной продукции аутоантител к мозговым антигенам [10] и непереносимости многих пищевых аллергенов у детей с аутистическим спектром [28, 30]. Дефицит NK- и NKT-клеток также объясняет частое развитие побочных эффектов после вакцинаций, особенно при введении живой аттенуированной вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита [27]. Указанную форму клеточного иммунодефицита отмечали у 91 % лиц среди ИГ, т. е. это был специфический признак, тогда как среди здоровых КГ признаки аналогичного иммунологического фенотипа имели место лишь у 27 %, при этом обычно отмечалось незначительное снижение количества клеток ($P < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$).

Кроме того, намного реже среди детей с аутистическим спектром отмечали другие нарушения иммунного статуса: снижение количества CD8+ Т-лимфоцитов (23 %), CD4+ Т-клеток (12 %), CD19+ В-лимфоцитов (9 %), хотя достоверных отличий от показателями КГ не выявлено. Таким образом, только в 23 % случаев был тотальный дефицит всех основных противовирусных субпопуляций лимфоцитов: Т-киллеров, естественных киллеров и естественных киллерных Т-лимфоцитов, при этом именно у таких детей отмечали наиболее выраженную вирусную нагрузку в начале исследования. Преимущественно имел место избирательный дефицит противовирусных клеток врождённого иммунитета, а количество CD8+ Т-лимфоцитов нередко было компенсаторно повышенным, что способствовало некоторому уменьшению вирусной нагрузки на организм ребёнка. Поэтому среднее количество CD8+ Т-лимфоцитов в периферической крови детей ИГ хотя и оказалось несколько сниженным, однако достоверно не отличалось от такового в КГ ($P > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). Такую форму иммунодефицита можно было легко идентифицировать в общем анализе крови, зафиксировав аномально низкое количество клеток с фенотипом больших гранулярных лимфоцитов. Только у каждого деся-

того обследуемого ИГ было тотальное снижение всех исследуемых субпопуляций лимфоцитов, что проявлялось лимфопенией в общем анализе крови.

Нарушения отмечали и в гуморальном звене иммунитета. Дисиммуноглобулинемия, включающая изолированные и комбинированные дефициты отдельных классов и субклассов Ig, выявлена в 43 % случаев, однако чаще всего она была невыраженной и имела транзиторный характер. Гипоиммуноглобулинемия зарегистрирована лишь в 17% случаев. Достоверных различий с данными КГ не обнаружено.

Дефицит миелопероксидазы фагоцитов выявлен в 35 % случаев, обычно в комбинации с нарушениями других звеньев иммунитета в вариательной манере, при этом отмечались достоверные различия с КГ ($P < 0,05$; $Z < Z_{0,05}$; рис. 1).

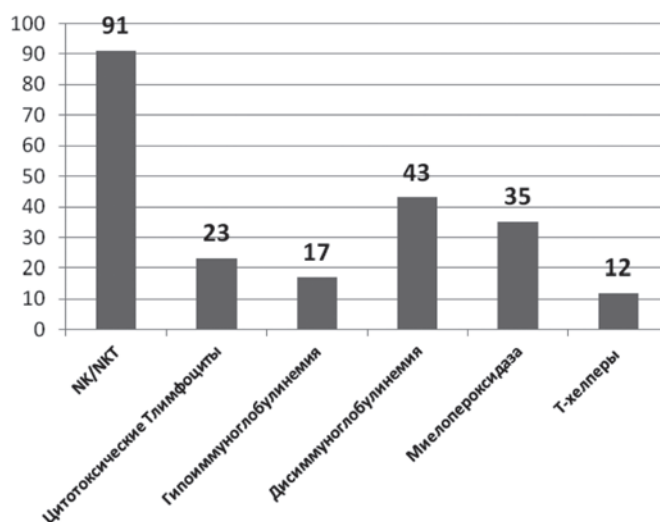


Рис. 1. Структура нарушений иммунного статуса у детей с генетически детерминированным дефицитом фолатного цикла ($n = 78$)

С учётом данных анализа иммунного статуса можно выделить основные иммунологические фенотипы у детей с генетически детерминированным дефицитом фолатного цикла. Основным иммунологическим фенотипом был дефицит противовирусного звена врождённого иммунитета: дефицит НК- и/или НКТ-клеток. Этот фенотип регистрировали почти у всех детей ИГ. У 62 % отмечали резкое снижение количества лимфоцитов обеих субпопуляций. Изолированные дефициты НК- и НКТ-клеток выявляли редко – в 13 и 16 % случаев соответственно, а тотальный дефицит противовирусных клеток врождённого и адаптивного иммунитета, как указывалось выше, – лишь в 23 % случаев, т. е. реже, чем у каждого третьего ребёнка (рис. 2).

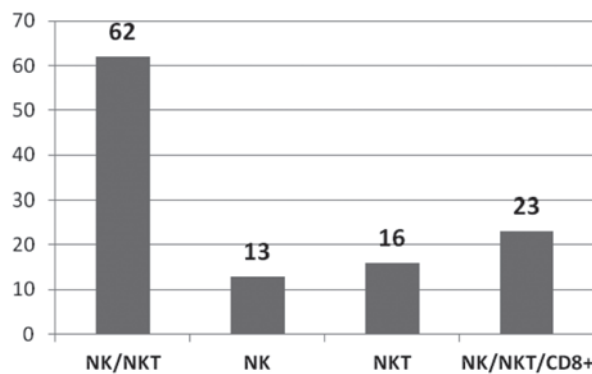


Рис. 2. Структура нарушений противовирусного иммунитета у детей с генетическим дефицитом фолатного цикла ($n = 78$)

Таблица 1. Сравнительный анализ средних величин показателей иммунного статуса у пациентов групп наблюдения

Клетка/фактор	Средняя величина ИГ	Средняя величина КГ	Статистическая значимость
НК, · 10 ⁹ в 1 л	0,090 ± 0,002	0,22 ± 0,20	P < 0,05; Z < Z _{0,05}
НКТ, · 10 ⁹ в 1 л	0,020 ± 0,003	0,17 ± 0,40	P < 0,05; Z < Z _{0,05}
CD8+ Т-лимфоциты, · 10 ⁹ в 1 л	0,71 ± 0,20	0,94 ± 0,20	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
CD4+ Т-лимфоциты, · 10 ⁹ в 1 л	3,99 ± 1,10	3,24 ± 1,70	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
CD19+ В-лимфоциты, · 10 ⁹ в 1 л	0,48 ± 0,10	0,37 ± 0,50	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
Миелопероксидаза, %	61,2 ± 7,2	92,8 ± 3,3	P < 0,05; Z < Z _{0,05}
IgM, г/л	0,91 ± 0,30	1,12 ± 0,50	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
IgA, г/л	0,67 ± 0,20	0,86 ± 0,40	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
IgG, г/л	8,81 ± 1,20	7,94 ± 1,10	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
IgE, МЕ/мл	26,11 ± 5,40	19,83 ± 4,60	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
IgG1, г/л	5,1 ± 2,2	5,7 ± 3,5	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
IgG2, г/л	1,8 ± 0,9	1,6 ± 0,7	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
IgG3, г/л	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,4	P > 0,05; Z > Z _{0,05}
IgG4, г/л	0,3 ± 0,1	0,20 ± 0,09	P > 0,05; Z > Z _{0,05}

Результаты расчёта критерия хи-квадрат для оценки связи между полиморфизмом генов фолатного цикла и нарушением показателей иммунного статуса у пациентов ИГ и КГ приведены в табл. 1., а результаты изучения отношения шансов и 95 % доверительного интервала – в табл. 2. Как видно из табл. 1, дефицит НК- и НКТ-клеток был тесно ассоциирован с полиморфизмом в генах ферментов фолатного цикла (P = 0,01; α = 0,05). Ранее о сниженной активности естественных киллеров у детей с аутистическим спектром сообщали R. P. Warren и соавт. (1987) [56]. Дефицит естественных киллеров отмечали у 12 из 31 участника испытания. Недавно A. Vojdani и соавт. [54] обнаружили сниженную активность НК-клеток у 45 % из 1027 детей с аутизмом и расстройствами аутистического спектра, при этом функциональное расстройство нередко комбинировалось с количественным. Позже A. M. Enstrom и соавт. [17] подробнее охарактеризовали нарушение функциональной активности естественных киллеров у детей с аутистическим спектром. Отмечали аномально повышенную спонтанную продукцию перфорина, гранзима В и провоспалительных цитокинов, включая интерферон-гамма (P < 0,01), однако параллельно имела место резко сниженная цитотоксичность по отношению к клеткам K562 при сравнении с КГ (P < 0,001). A. R. Torres и соавт. [48] в контролируемом исследовании показали аномально повышенную экспрессию киллингактивирующего рецептора естественных киллеров 2DS1 и связанного с ним лиганда HLA-C2 у детей с аутистическими расстройствами, что улучшило понимание механизма усиления провоспалительного потенциала НК-клеток при аутизме. Тем не менее, по результатам работы P. Ashwood и соавт. [3], у детей с фенотипом классического аутизма с тяжёлыми нейропсихиатрическими проявлениями, в отличие от расстройств аутистического спектра, количество НК-клеток было на 40 % выше, чем у здоровых. Таким образом, отмечаются вариабельные изменения естественных киллеров у детей с аутистическими синдромами, что, по-видимому, обусловлено генетической гетерогенностью психического расстройства. В доступной научной литературе мы не нашли сообщений о нарушениях НКТ-клеток при аутизме, поэтому считаем данные, полученные в настоящем исследовании, новыми.

Также обнаружена менее выраженная, но статистически достоверная связь изучаемых генетических нарушений с дефицитом микробицидного фермента фагоцитов миелопероксидазы (P = 0,05; см. табл. 2). A. J. Russo и соавт. [42] в контролируемом клиническом испытании показали, что дефицит миелопероксидазы является специфическим признаком детей с расстройствами аутистического спектра, ассоциированными с персистирующими гастроинтестинальными симптомами иммуновоспалительной природы. Близкой к статистически достоверной была

связь с дефицитом CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, однако нам не удалось подтвердить такую ассоциацию, хотя о ней сообщалось ранее в некоторых научных публикациях [58].

Таблица 2. Результаты расчёта критерия хи-квадрат показателей иммунного статуса при сравнении пациентов исследуемой (n = 78) и контрольной (n = 34) групп

Дефицит клетки/фактора	N ИГ	N КГ	χ^2	χ^2 при P = 0,05	χ^2 при P = 0,01	Статистическая значимость
NK и/или NKT-клетки	71	9	51,1	3,841	6,635	P = 0,01
NK+ NKT	48	4	29,69	3,841	6,635	P = 0,01
NK-клетки	58	7	37,69	3,841	6,635	P = 0,01
NKT-клетки	62	6	38,01	3,841	6,635	P = 0,01
CD8+ Т-лимфоциты	18	4	2,14	3,841	6,635	Статистически не значимо
CD4+ Т-лимфоциты	9	5	0,22	3,841	6,635	Статистически не значимо
CD19+ В-лимфоциты	7	5	0,18	3,841	6,635	Статистически не значимо
Миелопероксидаза	27	4	6,43	3,841	6,635	P = 0,05
Гипоиммуноглобулинемия	13	6	0,02	3,841	6,635	Статистически не значимо
Дисиммуноглобулинемия	33	21	3,58	3,841	6,635	Статистически не значимо

Таблица 3. Результаты измерения отношения шансов и 95 % доверительного интервала показателей иммунного статуса у пациентов обеих групп

Дефицит клетки/фактора	N ИГ	N КГ	OR	95% CI
NK и/или NKT-клетки	71	9	28,17	7,85–56,82*
NK+ NKT	48	4	12	3,93–36,29*
NK-клетки	58	7	11,18	4,34–28,5*
NKT-клетки	62	6	18,08	6,42–50,41*
CD8+ Т-лимфоциты	18	4	2,25	0,7–7,17
Миелопероксидаза	27	4	3,97	1,27–12,42*

* $\alpha = 0,05$.

Тем не менее, изолированный дефицит клеток-киллеров имел место в 19% случаев, поскольку более чем у половины лиц ИГ отмечали расширенный иммунологический фенотип (54%), при котором наряду с выраженным и стойким дефицитом NK- и NKT-клеток регистрировали менее выраженные и преимущественно транзиторные нарушения других звеньев иммунитета: дефицит CD8+ Т-лимфоцитов, различные виды дисиммуноглобулинемии и дефицит миелопероксидазы фагоцитов. За счёт подобных комбинаций могла видоизменяться клиническая картина инфекционного синдрома. При дефиците NK- и NKT-клеток снижалась резистентность преимущественно к внутриклеточным микроорганизмам, что предопределяло развитие оппортунистических вирусных инфекций, включая герпесвирусные, и поражений, вызванных некоторыми другими внутриклеточными агентами. Дефицит NK- и NKT-лимфоцитов у пациентов с дефицитом фолатного цикла объясняет микробиологический паттерн в подгруппе детей с аутистическим спектром, выделенной Т. Binstock в 2001 г. Автор отметил, что у многих детей с аутизмом обнаружено избирательное развитие инфекций, вызванных интрамоноситарными патогенами, включая вирус кори, цитомегаловирус, герпесвирус человека типа 6, *Yersinia enterocolitica* [7]. В случае присоединения дисиммуноглобулинемии у детей ИГ дополнительно регистрировали рецидиви-

рующие пиогенные бактериальные инфекции верхних дыхательных путей, чаще всего вызванные *Str. pyogenes*, пневмококком и золотистым стафилококком. Ранее Н. Juonouchi и соавт. [28] сообщили о повышенной частоте стрептококковых инфекций в подгруппе пациентов с аутистическим спектром и связали этот феномен с выявленным дефицитом специфических иммуноглобулинов к возбудителям. Вместе с тем при дефиците миелопероксидазы у детей ИГ имели место эпизоды рецидивирующего кандидоза, что согласуется с современными представлениями о типичной клинической картине этого фагоцитарного нарушения.

В случае комбинации дефицита НК- и НКТ-клеток с гипоиммуноглобулинемией отмечен фенотип общего вариабельного иммунодефицита (17 %), при этом у детей в анамнезе имели место эпизоды глубоких бактериальных инфекций, включая пневмонию, пиелонефрит и септицемию. По-видимому, этим пациентам показано внутривенное введение иммуноглобулина как заместительная терапия по иммунологическим показаниям.

Необходимо подчеркнуть, что в каждом десятом случае регистрировали фенотип, напоминающий тяжёлый комбинированный иммунодефицит, за счёт наложения глубокой лимфопении и гипо- или дисиммуноглобулинемии (рис. 3). У этих детей отмечали эпизоды врождённой цитомегаловирусной инфекции с выраженным пороком развития нервной системы или постнатальные эпизоды вирусного энцефалита с тяжёлыми или умеренными резидуальными симптомами. Этим детям устанавливали диагноз детского церебрального паралича, хотя при более глубоком анализе у них также обнаруживали признаки расстройств аутистического спектра. Как правило, в их геноме находилось сразу четыре полиморфизма генов фолатного цикла. Ранее выделена и охарактеризована подгруппа пациентов с аутистическим спектром и признаками врождённой цитомегаловирусной инфекции [16] и/или эпизодами постнатального вирусного энцефалита [20, 25]. Также в более ранних исследованиях показана ассоциация фенотипа тяжёлого комбинированного иммунодефицита с некоторыми синдромами нарушения психики, отмечающимися у детей с аутизмом, включая дефицит внимания и гиперактивность [46].

Приведённые данные позволяют сделать вывод о том, что генетический дефицит фолатного цикла вызывает развитие особой формы первичного иммунодефицита с вариабельным иммунологическим фенотипом, но преимущественным вовлечением НК- и НКТ-клеток. Это предопределяет резкое снижение резистентности к внутриклеточным микроорганизмам и опухолям, признаки системного

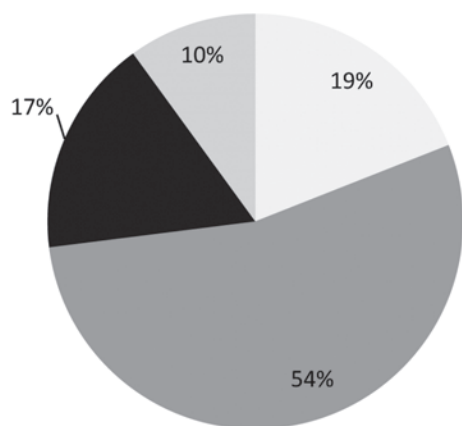


Рис. 3. Структура иммунологических фенотипов у детей с генетическим дефицитом фолатного цикла ($n = 78$):

■ – дефицит киллерных клеток; ■ – расширенный фенотип; ■ – общий вариабельный иммунодефицит; □ – тяжёлый комбинированный иммунодефицит

воспаления и иммуновоспалительного энтероколита, склонность к развитию противомозгового аутоиммунитета и реакций гиперчувствительности замедленного типа к пищевым антигенам. Мы предлагаем этот новый первичный иммунодефицит называть *иммунодефицитом, ассоциированным с генетическим нарушением фолатного цикла*.

Попытки поиска генетически детерминированной патологии иммунной системы при аутизме предпринимали и ранее. Так, P. S. Ramos и соавт. [40] показали связь расстройств спектра аутизма у детей с нарушениями некоторых иммунных генов, в частности CD99L2, JARID2 и TPO. Кроме того, неоднократно сообщалось об обнаружении различных форм иммунодефицита неуточнённого происхождения у детей с аутистическим спектром. Так, M. L. Santella и соавт. [44] установили, что избира-

тельный дефицит IgA встречается среди пациентов с расстройствами аутистического спектра у 10,3 %, тогда как в контрольной группе здоровых – лишь у 1,6 %. В соответствии с этим, R. P. Warren и соавт. [57] показали тесную связь изолированного дефицита IgA и аутистического спектра у детей, выделив отдельную подгруппу пациентов с аутизмом и гуморальным иммунодефицитом. J. Wasilewska и соавт. [59] выявили аномально низкую сывороточную концентрацию IgA и резко повышенную экспрессию молекулы CD23 на поверхности В-лимфоцитов периферической крови детей с признаками регрессивного аутизма в возрасте 3–6 лет.

A. J. Russo и соавт. [42] обнаружили тесную связь между расстройствами аутистического спектра и дефицитом миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов. P. Reinert и соавт. [41] описали 20 случаев коревого подострого склерозирующего энцефалита с прогрессирующими психическими нарушениями у пациентов с избирательным клеточным дефицитом к вирусу кори. Неоднократно сообщалось об ассоциации аутизма с избирательным дефицитом субклассов IgG и неклассифицированной гипоиммуноглобулинемией [23, 24]. R. P. Warren и соавт. [55] указали на связь аутистических расстройств с дефицитом компонента комплемента C4b. Аутистические признаки описаны при таких первичных иммунодефицитах, как общий вариабельный иммунодефицит [43], дефицит молекул адгезии II типа [19], атаксия-телеангиэктазия [53], синдром Ди Джорджи [45], канналопатия CaV1.2 [31], гипер-IgE-синдром [22].

H. Juopouchi и соавт. [28] показали ассоциацию расстройств аутистического спектра у детей с избирательным дефицитом специфических антиполисахаридных антител и дисфункцией моноцитов. В соответствии с этим, P. Whiteley [60] показал повышенную частоту стрептококковых инфекций, включая импетиго, в раннем детстве у детей с расстройствами аутистического спектра. Известна также ассоциация PANDAS и синдрома Туретта с избирательным дефицитом IgA [29], а рефрактерной эпилепсии у детей – с дефицитами субклассов IgG [38]. В свете выявленных нами иммунологических данных очевидно, что, по крайней мере в отношении описанных случаев, указанные иммунные нарушения были лишь фрагментами более широкого фенотипа иммунодефицита, ассоциированного с генетическими нарушениями фолатного цикла.

Имеются данные, что нарушение иммунитета – не просто проявление патологического процесса при аутизме, но и активный участник патогенеза, так как именно нарушениями иммунного статуса можно объяснить ряд хорошо известных особенностей у детей с расстройствами спектра аутизма, включая аномально низкую резистентность к ряду оппортунистических микроорганизмов, склонность к генерации аллергических и аутоиммунных осложнений и плохую переносимость вакцин. Имеются доказательства, что иммунодефицит прямо влияет на развитие аутизма, тяжесть и динамику психических нарушений. Так, L. Neuer и соавт. [24] в специально спланированном исследовании установили, что степень редукции уровней основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови тесно коррелирует с тяжестью аутистических расстройств психики у детей. Согласно результатам исследования J. K. Grether и соавт. [21], аномально низкая концентрация IgG в сыворотке крови новорождённого является независимым фактором риска развития расстройств аутистического спектра в будущем.

Ранее в экспериментальных и клинических исследованиях сообщали о разнообразных нарушениях иммунного статуса у пациентов с верифицированным дефицитом фолиевой кислоты и фолатного цикла. Так, van der M. B. Weyden и соавт. [51] установили угнетение метаболизма лимфобластов при фолатном дефиците, включающее нарушение деоксинуклеотидного метаболизма и тимидилатного цикла. T. Partearroyo и соавт. [37] показали, что дисбаланс фолиевой кислоты и витамина B₁₂ нарушает цитотоксичность естественных киллеров, активность В-лимфоцитов и лимфопролиферацию. С. Courtemanche и соавт. [12] установили, что фолатный дефицит приводит к угнетению пролиферации

первичных CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов. I. Abe и соавт. [1] показали, что дефицит фолиевой кислоты приводит к уменьшению количества естественных киллеров, Т-лимфоцитов и В-клеток, но не базофилов и гранулоцитов. A. M. Troen и соавт. [50] обнаружили, что неметаболизированная фолиевая кислота в сыворотке крови приводит к угнетению цитотоксичности естественных киллеров у женщин в постменопаузальный период. N. Bhatnagar и соавт. [6] описали панцитопению при тяжёлом фолатном дефиците. Эти разрозненные и несистематизированные данные являются отражением настойчивых попыток идентификации специфической иммунной дисфункции при фолатном дефиците. Наши результаты согласуются с накопленными ранее доказательствами о существовании первичного иммунодефицита с преимущественным вовлечением киллерных клеток, ассоциированного с генетическим дефицитом фолатного цикла.

Выводы. Таким образом, есть основания выделить новую форму первичного иммунодефицита – иммунодефицит, ассоциированный с генетическим нарушением фолатного цикла. Эта иммунная дисфункция имеет вариабельный иммунологический фенотип, однако дефицит НК- и НКТ-клеток является наиболее типичным признаком болезни. По-видимому, именно эти клетки наиболее чувствительны к метаболическому дефекту, опосредованному полиморфизмами генов фолатного цикла. Преимущественное вовлечение НК- и НКТ-клеток предопределяет избирательное и резкое снижение резистентности к внутриклеточным микроорганизмам, включая оппортунистические вирусы, склонность к индукции аутоиммунных реакций и гиперчувствительности замедленного типа. Именно данный иммунодефицит позволяет объяснить ключевые особенности клинико-лабораторного фенотипа многих детей с аутистическим спектром, для которого характерны аномальная микробная нагрузка, вызванная интрацеллюлярными патогенами, разнообразные отклонения в иммунном статусе, плохая переносимость вакцинаций, аномально высокая продукция антимозговых аутоантител и развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа, например к пищевым антигенам. Иммунодефицит позволяет объединить в общий фенотип, на первый взгляд, разрозненные синдромы, которые часто последовательно или одновременно развиваются у детей с аутистическим спектром, включая инфекционные поражения, лейкоэнцефалопатию, PANDAS, височную медианную эпилепсию и кишечные нарушения. Хотя, по-видимому, имеются и прямые метаболические воздействия, многие клинические проявления, отмечающиеся у детей с дефицитом фолатного цикла, связанные не с токсическим воздействием гомоцистеина и других продуктов на нервные клетки, а с развитием ряда иммунозависимых осложнений, опосредованных иммунодефицитом, включая нейроинфекционные поражения и индукцию аутоиммунных реакций к антигенам нервной ткани.

Ранее установлена связь полиморфизмов генов фолатного цикла с некоторыми аутоиммунными болезнями, в патогенезе которых преобладают клеточные иммунопатологические реакции, включая рассеянный склероз [33] и ревматоидный артрит [15]. Важен факт, что эти же аутоиммунные поражения преобладают у пациентов с первичным дефицитом НК- и НКТ-клеток [36, 52]. Кроме того, выявлена связь полиморфизмов генов фолатного цикла со злокачественными новообразованиями, которые, как известно, считают характерными проявлениями первичного дефицита НК- и НКТ-клеток. Таким образом, полученные данные позволяют определить недостающее звено в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и неопластических поражений у пациентов с генетическим дефицитом фолатного цикла, которым является первичный иммунодефицит, связанный с преимущественным поражением киллерных клеток.

На данный момент известен другой иммунодефицит, при котором метаболический дефект имеет место во всех клетках организма, однако клинически значимое нарушение формируется лишь в некоторых субпопуляциях лимфоцитов, что предопределяет развитие именно иммунной дисфункции, а не класси-

ческой метаболической генетической болезни. Речь идёт о первичном дефиците аденозиндезаминазы, при котором развивается избирательный дефицит Т-лимфоцитов, хотя мутантный ген экспрессируется во многих клетках организма человека [5].

Кроме того, уже известен и охарактеризован первичный иммунодефицит, вызванный не классическими менделевскими мутациями, а полиморфизмами гена, кодирующего компонент иммунной системы. Так, при наследственном дефиците маннозосвязывающего лектина имеют место комбинации полиморфизмов структурных генов и промоторного участка, которые приводят к аномально слабой выработке указанного фактора иммунитета. В клинической картине этого иммунодефицита также преобладают инфекционные, аллергические, аутоиммунные, онкологические и нейропсихиатрические поражения [14].

Таким образом, в клинической иммунологии уже описаны и изучены схожие формы первичного иммунодефицита, которые позволяют лучше понять природу новой иммунодефицитной болезни, связанной с генетически детерминированным нарушением деятельности ферментов фолатного цикла.

Следует указать, что с генетическим дефицитом фолатного цикла связывают и некоторые другие нарушения психики, включая большую депрессию, биполярное расстройство и шизофрению. Полученные нами данные позволяют и в этих случаях предположить иммунозависимый компонент патогенеза, они согласуются с представлениями В. Sperner-Unterweger [47] об иммунологической этиологии основных психиатрических синдромов.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Abe I., Shirato K., Hashizume Y. Folate-deficiency induced cell-specific changes in the distribution of lymphocytes and granulocytes in rats // *Environ Health Prev. Med.* – 2013. – Vol. 18, N 1. – P. 78–84.
2. Al-Ayadhi L. Y., Elamin N. E. Camel Milk as a Potential Therapy as an Antioxidant in Autism Spectrum Disorder (ASD) // *Evid. Basd. Complement. Alternat. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 602834.
3. Ashwood P., Corbett B. A., Kantor A. et al. In search of cellular immunophenotypes in the blood of children with autism // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 5. – e19299.
4. Atladóttir H. O., Thorsen P., Østergaard L. et al. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders // *J. Autism. Dev. Disord.* – 2010. – Vol. 40, N 12. – P. 1423–1430.
5. Baffelli R., Notarangelo L. D., Imberti L. et al. Diagnosis, Treatment and Long-Term Follow Up of Patients with ADA Deficiency: a Single-Center Experience // *J. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 35, N 7. – P. 624–637.
6. Bhatnagar N., Wechalekar A., McNamara C. Pancytopenia due to severe folate deficiency // *Intern. Med. J.* – 2012. – Vol. 42, N 9. – P. 1063–1064.
7. Binstock T. Intra-monocyte pathogens delineate autism subgroups // *Med. Hypotheses.* – 2001. – Vol. 56, N 4. – P. 523–531.
8. Bradstreet J., Singh V. K., El-Dahr J. High dose intravenous immunoglobulin improves symptoms in children with autism // *The international symposium on autism.* – Dec. 28., 1999. – Atnhem, Netherlands.
9. Bradstreet J. J., Sych N., Antonucci N. et al. Efficacy of fetal stem cell transplantation in autism spectrum disorders: an open-labeled pilot study // *Cell. Transplant.* – 2014. – Vol. 23, N 1. – P. 105–112.
10. Brimberg L., Sadiq A., Gregersen P. K., Diamond B. Brain-reactive IgG correlates with autoimmunity in mothers of a child with an autism spectrum disorder // *Mol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18, N 11. – P. 1171–1177.
11. Buitelaar J. K., Dekker M. E., van Ree J. M., van Engeland H. A controlled trial with ORG 2766, an ACTH-(4-9) analog, in 50 relatively able children with autism // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1996. – Vol. 6, N 1. – P. 13–19.
12. Courtemanche C., Elson-Schwab I., Mashiyama S. T. Folate deficiency inhibits the proliferation of primary human CD8+ T lymphocytes in vitro // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173, N 5. – P. 3186–3192.

13. *Crawley J. N., Heyer W. D., LaSalle J. M.* Autism and Cancer Share Risk Genes, Pathways, and Drug Targets // *Trends Genet.* – 2016. Jan 29. [Epub ahead of print].
14. *Darton T. C., Jack D. L., Johnson M.* et al. MBL2 deficiency is associated with higher genomic bacterial loads during meningococemia in young children // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20, N 12. – P. 1337–1342.
15. *Dimitroulas T., Sandoo A., Hodson J.* et al. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 2015. [Epub ahead of print].
16. *Engman M. L., Sundin M., Miniscalco C.* Prenatal acquired cytomegalovirus infection should be considered in children with autism // *Acta Paediatr.* – 2015. – Vol. 104, N 8. – P. 792–795.
17. *Enstrom A. M., Lit L., Onore C. E.* et al. Altered gene expression and function of peripheral blood natural killer cells in children with autism // *Brain. Behav. Immun.* – 2009. – Vol. 23, N 1. – P. 124–133.
18. *Frye R. E.* Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder // *Epilepsy Behav.* – 2015. – Vol. 47. – P. 147–157.
19. *Gazit Y., Mory A., Etzioni A.* et al. Leukocyte adhesion deficiency type II: long-term follow-up and review of the literature // *J. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 30, N 2. – P. 308–313.
20. *Ghaziuddin M., Tsai L. Y., Eilers L., Ghaziuddin N.* Brief report: autism and herpes simplex encephalitis // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1992. – Vol. 22, N 1. – P. 107–113.
21. *Grether J. K., Croen L. A., Anderson M. C.* et al. Neonatally measured immunoglobulins and risk of autism // *Autism. Res.* – 2010. – Vol. 3, N 6. – P. 323–332.
22. *Grimbacher B., Dutra A. S., Holland S. M.* et al. Analphoid marker chromosome in a patient with hyper-IgE syndrome, autism, and mild mental retardation // *Genet. Med.* – 1999. – Vol. 1, N 5. – P. 213–218.
23. *Gupta S., Samra D., Agrawal S.* Adaptive and Innate Immune Responses in Autism: Rationale for Therapeutic Use of Intravenous Immunoglobulin // *J. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 90–96.
24. *Heuer L., Ashwood P., Schauer J.* et al. Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms // *Autism. Res.* – 2008. – Vol. 1, N 5. – P. 275–283.
25. *Hiroshi H., Seiji K., Toshihiro K., Nobuo K.* An adult case suspected of recurrent measles encephalitis with psychiatric symptoms // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* – 2003. – Vol. 105, N 10. – P. 1239–1246.
26. *Inaoka M.* Innate immunity and hypersensitivity syndrome // *Toxicology.* – 2005. – Vol. 209, N 2. – P. 161–163.
27. *Jefferson T., Price D., Demicheli V.* et al. Unintended events following immunization with MMR: a systematic review // *Vaccine.* – 2003. – Vol. 21, N 25–26. – P. 3954–3960.
28. *Jyonouchi H., Geng L., Streck D. L., Toruner G. A.* Immunological characterization and transcription profiling of peripheral blood (PB) monocytes in children with autism spectrum disorders (ASD) and specific polysaccharide antibody deficiency (SPAD): case study // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 4.
29. *Kawikova I., Grady B. P., Tobiasova Z.* et al. Children with Tourette's syndrome may suffer immunoglobulin A dysgammaglobulinemia: preliminary report // *Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, N 7. – P. 679–683.
30. *Lau N. M., Green P. H., Taylor A. K.* et al. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 6. – e66155.
31. *Liao P., Soong T. W.* CaV1.2 channelopathies: from arrhythmias to autism, bipolar disorder, and immunodeficiency // *Pflugers Arch.* – 2010. – Vol. 460, N 2. – P. 353–359.
32. *Masi A., Quintana D. S., Glozier N.* et al. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis // *Mol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20, N 4. – P. 440–446.
33. *Naghibalhossaini F., Ehyakonandeh H., Nikseresh A., Kamali E.* Association Between MTHFR Genetic Variants and Multiple Sclerosis in a Southern Iranian Population // *Int. J. Mol. Cell. Med.* – 2015. – Vol. 4, N 2. – P. 87–93.
34. *Nicolson G. L., Gan R., Nicolson N. L., Haier J.* Evidence for *Mycoplasma* ssp., *Chlamydia pneumoniae*, and human herpes virus-6 coinfections in the blood of patients with autistic spectrum disorders // *J. Neurosci. Res.* – 2007. – Vol. 85, N 5. – P. 1143–1148.
35. *Noriega D. B., Savelkoul H. F.* Immune dysregulation in autism spectrum disorder // *Eur. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 173, N 1. – P. 33–43.

36. O'Keefe J., Gately C. M., Counihan T. et al. T-cells expressing natural killer (NK) receptors are altered in multiple sclerosis and responses to alpha-galactosylceramide are impaired // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 275, N 1–2. – P. 22–28.
37. Partearroyo T., Úbeda N., Montero A. Vitamin B(12) and folic acid imbalance modifies NK cytotoxicity, lymphocytes B and lymphoproliferation in aged rats // *Nutrients.* – 2013. – Vol. 5, N 12. – P. 4836–4848.
38. Plebani A., Duse M., Tiberti S. Intravenous gamma-globulin therapy and serum IgG subclass levels in intractable childhood epilepsy // *Monogr. Allergy.* – 1988. – Vol. 23. – P. 204–215.
39. Puangpetch A., Suwannarat P., Chamnanphol M. et al. Significant Association of HLA-B Alleles and Genotypes in Thai Children with Autism Spectrum Disorders: A Case-Control Study // *Dis. Markers.* 2015. – Vol. 2015. – P. 724935.
40. Ramos P. S., Sajuthi S., Langefeld C. D., Walker S. J. Immune function genes CD99L2, JARID2 and TPO show association with autism spectrum disorder // *Mol. Autism.* – 2012. – Vol. 3, N 1. – P. 4.
41. Reinert P., Moulias R., Goust J. M. Demonstration of cellular immunity deficiency limited to measles virus in 20 cases of subacute sclerosing leukoencephalitis // *Arch. Fr. Pediatr.* – 1972. – Vol. 29, N 6. – P. 655–665.
42. Russo A. J., Krigsman A., Jepsen B., Wakefield A. Low serum myeloperoxidase in autistic children with gastrointestinal disease // *Clinical and Experimental Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 2. – P. 85–94.
43. Salehi Sadaghiani M., Aghamohammadi A., Ashrafi M. R. et al. Autism in a child with common variable immunodeficiency // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2013. – Vol. 12, N 3. – P. 287–289.
44. Santaella M. L., Varela Y., Linares N., Disdier O. M. Prevalence of autism spectrum disorders in relatives of patients with selective immunoglobulin A deficiency // *P. R. Health. Sci J.* – 2008. – Vol. 27, N 3. – P. 204–208.
45. Shin S., Yu N., Choi J. R. et al. Routine chromosomal microarray analysis is necessary in Korean patients with unexplained developmental delay/mental retardation/autism spectrum disorder // *Ann. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 35, N 5. – P. 510–518.
46. Shioz L. R., Paris K., Akana M. C. et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) associated with a Coronin-1A mutation and a chromosome 16p11.2 deletion // *Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 131, N 1. – P. 24–30.
47. Sperner-Unterwieser B. Immunological aetiology of major psychiatric disorders: evidence and therapeutic implications // *Drugs.* – 2005. – Vol. 65, N 11. – P. 1493–1520.
48. Torres A. R., Westover J. B., Gibbons C. et al. Activating killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR) and their cognate HLA ligands are significantly increased in autism // *Brain. Behav. Immun.* – 2012. – Vol. 26, N 7. – P. 1122–1227.
49. Trauner D. Developmental aphasia with epileptiform abnormalities on EEG: clinical features and response to Prednisone // *Ann. Neurol.* – 2002. – Vol. 52. – P. 66–67.
50. Troen A. M., Mitchell B., Sorensen B. Unmetabolized folic acid in plasma is associated with reduced natural killer cell cytotoxicity among postmenopausal women // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136, N 1. – P. 189–194.
51. Van der Weyden M. B., Hayman R. J., Rose I. S. et al. Folate-deficient human lymphoblasts: changes in deoxynucleotide metabolism and thymidylate cycle activities // *Eur. J. Haematol.* – 1991. – Vol. 47, N 2. – P. 109–114.
52. Villanueva J., Lee S., Giannini E. H. et al. Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome // *Arthritis Res. Ther.* – 2005. – Vol. 7, N 1. – P. 30–37.
53. Vinck A., Verhagen M. M., Gerven M. Cognitive and speech-language performance in children with ataxia telangiectasia // *Dev. Neurorehabil.* – 2011. – Vol. 14, N 5. – P. 315–322.
54. Vojdani A., Mumper E., Granpeesheh D. et al. Low natural killer cell cytotoxic activity in autism: the role of glutathione, IL-2 and IL-15 // *J Neuroimmunol.* – 2008. – Vol. 205, N 1–2. – P. 148–154.
55. Warren R. P., Burger R. A., Odell D. et al. Decreased plasma concentrations of the C4B complement protein in autism // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1994. – Vol. 148, N 2. – P. 180–183.
56. Warren R. P., Margaretten N. C., Foster A. Reduced natural killer cell activity in autism // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psycho1.* – 1987. – Vol. 26. – P. 333–335.
57. Warren R. P., Odell J. D., Warren W. L. et al. Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1997. – Vol. 27, N 2. – P. 187–192.
58. Warren R. P., Yonk L. J., Burger R. A. et al. Deficiency of suppressor inducer T cells in autism // *Immunol. Invest.* – 1990. Vol. 19. – P. 245–251.

59. Wasilewska J., Kaczmarski M., Stasiak-Barmuta A. et al. Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3–6 years old // Arch. Med. Sci. – 2012. – Vol. 8, N 2. – P. 324–331.
60. Whiteley P. Developmental, behavioural and somatic factors in pervasive developmental disorders: preliminary analysis // Child Care Health Dev. – 2004. – Vol. 30, N 1. – P. 5–11.
61. Zhang X. F., Liu T., Li Y., Li S. Association between MTHFR 677C/T and 1298A/C gene polymorphisms and breast cancer risk // Genet. Mol. Res. – 2015. – Vol. 14, N 4. – P. 16425–16430.

ОЦІНКА ІМУННОГО СТАТУСУ У ДІТЕЙ З РОЗЛАДАМИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА, АСОЦІЙОВАНИМИ З ГЕНЕТИЧНИМ ДЕФІЦИТОМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛУ

Д. В. Мальцев (Київ)

У дітей з розладами аутистичного спектра відмічено ознаки імунodefіциту та імунної дизрегуляції. Метою дослідження було вивчити асоціацію генетичного дефіциту фолатного циклу з порушеннями різних показників імунного статусу у дітей з розладами спектра аутизму. Досліджувану групу (ДГ) становить 78 дітей з генетичним дефіцитом фолатного циклу і розладами аутистичного спектра. Контрольна група (КГ) була сформована з 34 здорових пацієнтів відповідної статі і віку. Всім учасникам проводили комплексне імунологічне обстеження протягом 2–5 років. Статистичний аналіз здійснювали за допомогою методу варіаційної статистики з розрахунком Т-критерію Стьюдента та непараметричного критерію числа знаків Z за Урбахом. Крім того, розраховували критерій хі-квадрат Пірсона, співвідношення шансів OR і 95 % довірчий інтервал. Виявлено вірогідно меншу середню кількість НК- і НКТ-клітин і мієлопероксидази в периферичній крові дітей ДГ порівняно з КГ ($P > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). Показано зв'язок генетичного дефіциту фолатного циклу з вибіркоvim дефіцитом НК- ($\chi^2 = 37,69$, $P = 0,01$; OR = 11,18, 95 % CI = 4,34–28,50; $\alpha = 0,05$) і НКТ-клітин ($\chi^2 = 38,01$, $P = 0,01$; OR = 18,08, 95 % CI = 6,42–50,41; $\alpha = 0,05$) і мієлопероксидази ($\chi^2 = 6,43$, $P = 0,05$; OR = 3,97, 95 % CI = 1,27–12,42; $\alpha = 0,05$). Виявлені порушення імунного статусу можуть пояснити походження добре відомого широкого клінічного фенотипу у дітей з аутистичним спектром. Ми констатуємо факт описання нової форми первинного імунodefіциту, асоційованого з генетичним порушенням ферментів фолатного циклу з переважним втягненням НК- і НКТ-клітин.

Ключові слова: генетичний дефіцит фолатного циклу, аутистичний спектр, природні кілери, природні кілерні Т-клітини, мієлопероксидаза, первинний імунodefіцит.

EVALUATION OF THE IMMUNE STATUS IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS ASSOCIATED WITH GENETIC FOLATE CYCLE DEFICIENCY

D. V. Maltsev (Kiev, Ukraine)

O'Bohomolets National Medical University

Children with autism spectrum disorders have repeatedly reported the presence of signs of immunodeficiency and immune dysregulation. Objective: to study the association of genetic folate cycle deficiency with violations of various parameters of the immune status in children with autism spectrum disorders. Study group (SG) were 78 children with a genetic folate cycle deficiency and autism spectrum disorders. The control group (CG) was formed by 34 healthy patients the appropriate age and gender. All participants underwent a comprehensive immunological examination during the observation period (2–5 years). Statistical analysis was performed using the method of variation statistics with Student's T-test and non-parametric test of signs Z by Urbach. In addition, the calculated χ -squared Pearson criteria, odds ratio and 95% confidence interval. It was significantly lower average number of NK- and NKT-cells and myeloperoxidase in the peripheral blood of SG children compared to the CG ($P > 0,05$; $Z > Z_{0,05}$). A relationship of genetic folate cycle deficiency with selective deficiency of the NK- ($\chi^2 = 37,69$, $P = 0,01$; OR = 11,18, 95 % CI = 4,34–28,50; $\alpha = 0,05$) and NKT-cells ($\chi^2 = 38,01$, $P = 0,01$; OR = 18,08, 95 % CI = 6,42–50,41; $\alpha = 0,05$) and myeloperoxidase ($\chi^2 = 6,43$, $P = 0,05$; OR = 3,97, 95 % CI = 1,27–12,42; $\alpha = 0,05$) was observed. Discovers violations of immune status may explain the origin of the well-known broad clinical phenotype in children with autistic spectrum disorders. We described a new form of primary immunodeficiency associated with a genetic folate cycle disorder, with predominant involvement of NK- and NKT-cells.

Key words: genetic folate cycle deficiency, autism spectrum disorder, natural killer cells, natural killer T cells, myeloperoxidase, primary immunodeficiency.